

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-044465
(43)Date of publication of application : 15.02.2000

(51)Int.CI. A61K 9/48
A61K 47/36
A61K 47/38
A61K 47/42

(21)Application number : 11-146245 (71)Applicant : FUJI CAPSULE KK
(22)Date of filing : 26.05.1999 (72)Inventor : MURAOKA SHIGEKO
ONO NORIYOSHI

(30)Priority
Priority number : 10162830 Priority date : 28.05.1998 Priority country : JP

(54) SOFT CAPSULE AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation capable of improving the solubility and insolubilization-preventing property of a coating film and simultaneously capable of preventing the mutual adhesion of the capsules or the adhesion of the capsule to a container, the deformation or discoloration of the coating film, and the fading of contents by adding a specific modified gelatin, a polyglucose, etc., as the components of the coating film.

SOLUTION: This soft capsule contains a modified gelatin (preferably succinic acid-modified gelatin) obtained by modifying the amino group in the molecule of gelatin with an organic acid, and one or more kinds of substances selected from polyglucoses (preferably starch such as corn starch, cellulose) and their derivatives and processed products. The processed product of the polyglucose is preferably partially or wholly gelatinized starch obtained by heating the starch together with water. The preparation is useful as a soft vitamin ADE capsule, an encapsulated bathing agent, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-44465

(P2000-44465A)

(43)公開日 平成12年2月15日 (2000.2.15)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 9/48
47/36
47/38
47/42

識別記号

F I

A 6 1 K 9/48
47/36
47/38
47/42

マークコード(参考)

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平11-146245

(22)出願日 平成11年5月26日 (1999.5.26)

(31)優先権主張番号 特願平10-162830

(32)優先日 平成10年5月28日 (1998.5.28)

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 391010976

富士カプセル株式会社
静岡県富士宮市大中里1035番地

(72)発明者 村岡 煙子

静岡県富士宮市泉町207

(72)発明者 小野 知徳

静岡県富士宮市万野原新田3042の4

(74)代理人 100081385

弁理士 塩川 修治

(54)【発明の名称】 軟カプセル剤

(57)【要約】

【課題】 軟カプセル剤において、皮膜の溶解性と不溶化防止性を向上しながら、カプセル剤相互もしくは容器との付着性を向上し、皮膜の変形を防止し、皮膜の変色と内容物の退色を防止すること。

【解決手段】 軟カプセル剤の皮膜成分として、ゼラチン分子中のアミノ基を有機酸で修飾した修飾ゼラチンと、ポリグルコース及びこれらの誘導体、加工物から選択される1種以上とを含有するもの。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 軟カプセル剤の皮膜成分として、ゼラチン分子中のアミノ基を有機酸で修飾した修飾ゼラチンと、ポリグルコース及びこれらの誘導体・加工物から選択される1種以上とを含有することを特徴とする軟カプセル剤。

【請求項2】 ポリグルコースが澱粉である請求項1記載の軟カプセル剤。

【請求項3】 澱粉が、コーンスターク、米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麦澱粉、タピオカ澱粉、ワキシースタークのいずれか1以上である請求項2記載の軟カプセル剤。

【請求項4】 ポリグルコースの加工物が、前記澱粉を水と共に加熱して得られる、当該澱粉の一部又は全部を α 化したものである請求項1～3のいずれかに記載の軟カプセル剤。

【請求項5】 ポリグルコースがセルロースである請求項1記載の軟カプセル剤。

【請求項6】 修飾ゼラチンがコハク酸ゼラチンである請求項1～5のいずれかに記載の軟カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は軟カプセル剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、軟カプセル剤の皮膜成分として、ゼラチン分子中のアミノ基を有機酸で修飾した修飾ゼラチンを基剤とするものが、特開昭55-106876、特開昭55-106877で提案されている。この修飾ゼラチンを皮膜成分の基剤とする軟カプセル剤にあっては、経口投与の医用軟カプセル剤、健康食品用軟カプセル剤等においてその投与時の皮膜の溶解時間を短くして溶解性（崩壊性）向上でき、浴用軟カプセル剤、口中清涼用軟カプセル剤等においてカプセルの内容物に特にアルデヒド系物質を含むような場合の投与時の皮膜の溶解性を保存中に悪くすることを回避する不溶化防止性を向上できる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 然しながら、修飾ゼラチンを皮膜成分の基剤とする軟カプセル剤にあっては、以下の問題点がある。

【0004】 ①カプセル剤を多湿な環境下において場合や、可塑剤であるグリセリンを多く入れた場合等に、カプセル剤の表面がべとつき、カプセル剤相互の付着や容器との付着を生じ易い。

【0005】 ②カプセル剤の内容物に特にポリエチレングリコールやプロピレングリコール、他の水溶性物質を含んでいる場合等に、カプセル剤の製造工程の乾燥中もしくは保存中にカプセル剤の皮膜に凹み等の変形を生じ、皮膜強度を低下する虞れがある。

【0006】 ③カプセル剤の保存中に、皮膜が褐色に変

色し、或いは内容物が光の照射により退色する。

【0007】 本発明の課題は、軟カプセル剤において、皮膜の溶解性と不溶化防止性を向上しながら、カプセル剤相互もしくは容器との付着性を向上し、皮膜の変形を防止し、皮膜の変色と内容物の退色を防止することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】 請求項1に記載の本発明は、軟カプセル剤の皮膜成分として、ゼラチン分子中のアミノ基を有機酸で修飾した修飾ゼラチンと、ポリグルコース及びこれらの誘導体・加工物から選択される1種以上とを含有するようにしたものである。

【0009】 請求項2に記載の本発明は、請求項1に記載の本発明において更に、ポリグルコースが澱粉であるようにしたものである。

【0010】 請求項3に記載の本発明は、請求項2に記載の本発明において更に、澱粉が、コーンスターク、米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麦澱粉、タピオカ澱粉、ワキシースタークのいずれか1以上であるようにしたものである。

【0011】 請求項4に記載の本発明は、請求項1～3のいずれかに記載の本発明において更に、ポリグルコースの加工物が、前記澱粉を水と共に加熱して得られる、当該澱粉の一部又は全部を α 化したものである。

【0012】 請求項5に記載の本発明は、請求項1に記載の本発明において更に、ポリグルコースがセルロースであるようにしたものである。

【0013】 請求項6に記載の本発明は、請求項1～5のいずれかに記載の本発明において更に、修飾ゼラチンがコハク酸ゼラチンであるようにしたものである。

【0014】

【作用】 請求項1～6の本発明によれば、下記①～⑤の作用がある。

①軟カプセル剤の皮膜成分に含んだ修飾ゼラチンが、経口投与の医用軟カプセル剤、健康食品用軟カプセル剤等においてその投与時の皮膜の溶解時間を短くして溶解性（崩壊性）を向上する。

②軟カプセル剤の皮膜成分に含んだ修飾ゼラチンが、浴用軟カプセル剤、口中清涼用軟カプセル剤等においてカプセル内容物に特にアルデヒド系の物質を含むような場合の使用時の皮膜の溶けにくさを回避する不溶化防止性を向上する。

③軟カプセル剤の皮膜成分に含んだポリグルコースが、カプセル剤を多湿な環境下において場合や、可塑剤であるグリセリンを多く入れた場合等に、カプセル剤の表面のべとつきを防止し、カプセル剤相互の付着や容器との付着を防止する。

④軟カプセル剤の皮膜成分に含んだポリグルコースが、カプセル剤の内容物に特にポリエチレングリコールやプロピレングリコール、他の水溶性物質を含

んでいる場合等に、カプセル剤の製造工程の乾燥中もしくは保存中にカプセル剤の皮膜に凹み等の変形が生ずることを防止する。

【0018】⑤軟カプセル剤の皮膜成分に含んだ修飾ゼラチンが皮膜の不溶化を防止するとともに皮膜の褐色への変色を防止する。同時に、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだポリグルコースが照射光を拡散させて内容物の退

(実施例(1)) (ビタミンA D E 軟カプセル剤)

1. 皮膜液の調製

コハク酸ゼラチン	100 重量部
グリセリン	40 重量部
セキセル (旭フーズ(株) 製) (※)	10 重量部
精製水	適量

(※) セキセルはセルロースと澱粉の混合物

上記各原料を65℃にて加熱溶解・分散させた後脱泡して、60℃における粘度が約30,000cPとなるように皮膜液

2. 内容液の調製

ビタミンEオイル	50 mg
ビタミンA Dオイル	2 mg
小麦胚芽油	198 mg

【0022】3. カプセル充填

1、2で得られた皮膜液及び内容液を、ロータリー式カプセル充填機（例：特公昭61-12698、特開平5-51315に記載の装置）を用いて軟カプセルとし、長径約13mm、短

(実施例(2)) (カプセル入浴剤)

1. 皮膜液の調製

コハク酸ゼラチン	100 重量部
グリセリン	40 重量部
コーンスターク	10 重量部
精製水	適量

上記各原料を65℃にて加熱溶解・分散させた後脱泡して、60℃における粘度が約30,000cPとなるように皮膜液

2. 内容液の調製

流動パラフィン	55 %
ミリスチン酸イソプロピル	20 %
P O E ソルビタンジオレート	15 %
水溶性色素（法定色素赤色2号）	微量
精製水	少量（5%以下）
ラベンダー香料（アルデヒド含有）	適量
L-メントール	5 %
スクワラン	5 %

上記各原料を攪拌溶解して内容液を調製した。

【0025】3. カプセル充填

1、2で得られた皮膜液及び内容液を、ロータリー式カプセル充填機（例：特公昭61-12698、特開平5-51315に

(実施例(3)) (口中清涼用シームレスカプセル)

1. 皮膜液の調製

コハク酸ゼラチン	100 重量部
グリセリン	25 重量部
D-ソルビトール液（70%）	15 重量部

色を防止する。

【0019】

【実施例】実施例1～4として、それぞれ下記の如くに、皮膜液と内容液を調製し、これらをカプセル充填機により軟カプセル剤とした。

【0020】

を調製した。

【0021】

径約8mm、内容量250mgのフットボール型（OVAL5）のビタミンA D E含有軟カプセル剤を得た。

【0023】

を調製した。

【0024】

記載の装置）を用いて軟カプセルとし、直径約2.5cm、内容量7,000mg（ROUND160）のカプセル入浴剤を得た。

【0026】

コーンスターチ
精製水
5 重量部
適量

上記各原料を70℃にて加熱しながら攪拌を続け、60℃における粘度が約70cPになるように皮膜液を調製した。

2. 内容液の調製

レモンライム香料（アルデヒド含有）	70 %
L-メントール	10 %
基剤油（MCT；中鎖脂肪酸トリグリセリド等）	20 %

上記各原料を攪拌溶解し、内容液を得た。

【0028】3. カプセル充填

1、2で得られた皮膜液及び内容液を用い、滴下式シームレスカプセル充填機（例：特公昭36-3700 記載の装置）にてカプセル化し、直径4mmφ、内容量30mgの口中

2. 内容液の調製

ポリエチレングリコール400	360mg
精製水	40mg

上記各原料を攪拌溶解して、内容液を調製した。

【0031】3. カプセル充填

1、2で得られた皮膜液及び内容液を、ロータリー式カプセル充填機（例：特公昭61-12698、特開平5-51315に記載の装置）を用いて軟カプセルとし、長径18mm、短径

7mm、内容量400mg（OBLONG8）の軟カプセル剤

【0027】

清涼用シームレスカプセルを得た。

【0029】（実施例(4)）

1. 皮膜液の調製

実施例(2)と同様の皮膜液を使用

【0030】

（プラセボ）を得た。比較例1-(1)～(4)、比較例2-(1)～(4)、比較例3-(1)～(4)として、表1の軟カプセル剤を製造した。

【0032】

【表1】

	比較例1				比較例2				比較例3			
	1-(1)	1-(2)	1-(3)	1-(4)	2-(1)	2-(2)	2-(3)	2-(4)	3-(1)	3-(2)	3-(3)	3-(4)
皮膜 処方	ゼラチン グリセリン 精製水	100 30 適量	ゼラチン グリセリン 精製水	100 30 適量	ゼラチン グリセリン コーンスターチ 精製水	100 30 10 適量						
粘度	30000cP	30000cP	70cP	30000cP	30000cP	30000cP	70cP	30000cP	30000cP	30000cP	70cP	30000cP
内容液 処方及 び製法	実施例 (1)と 同じ	実施例 (2)と 同じ	実施例 (3)と 同じ	実施例 (4)と 同じ	実施例 (1)と 同じ	実施例 (2)と 同じ	実施例 (3)と 同じ	実施例 (4)と 同じ	実施例 (1)と 同じ	実施例 (2)と 同じ	実施例 (3)と 同じ	実施例 (4)と 同じ

【0033】実施例1～4、比較例1-(1)～(4)、比較例2-(1)～(4)、比較例3-(1)～(4)の軟カプセル剤について評価し、以下の結果を得た。

崩壊試験（第13改正日本薬局方による）

【0034】①崩壊試験

【表2】

	実施例(1)	比較例1-(1)	比較例2-(1)	比較例3-(1)
初期値	X	5.7分	7.5分	6.2分
40℃ 2箇月 保存後	X	6.0分	9.0分	6.3分

【0035】表2の崩壊試験結果によれば、本発明の実施例(1)にあっては、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだ修飾ゼラチンが、経口投与の医用軟カプセル剤等においてその投与時の皮膜の溶解時間を短くして溶解性（崩壊

性）を向上することが認められる。

【0036】②溶解試験

【表3】

溶解試験 (500mL 温水、マグネットスターラーにて攪拌)

温水温度			実施例(2)	比較例1-(2)	比較例2-(2)	比較例3-(2)
37°C	初期値	X	4.8分	9.3分	5.1分	9.5分
	40°C 2箇月 保存後	X	5.0分	13.7分	5.0分	14.0分
温水温度			実施例(3)	比較例1-(3)	比較例2-(3)	比較例3-(3)
40°C	初期値	X	15秒以内	30秒	15秒以内	30秒
	40°C 2箇月 保存後	X	15秒以内	50秒	15秒以内	50秒

【0037】表3の溶解試験結果によれば、本発明の実施例(2)、(3)にあっては、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだ修飾ゼラチンが、浴用軟カプセル剤、口中清涼剤用軟カプセル剤等においてカプセル内容物に特にアルデヒド系の物質を含むような場合の投与持の皮膜の溶解性

付着試験 (各条件にて24時間保存後、ビンからのカプセルの落下数(累積)を示す。)

を保存中に悪くすることを回避する不溶化防止性向上することが認められる。

【0038】③付着試験

【表4】

	保存温度	使用容器	カプセル (個)	容器を逆さにして			
				静かに 置く	机上 1cm から落下	机上 3cm から落下	机上 5cm から落下
実施例(1) 比較例1-(1) 比較例2-(1) 比較例3-(1)	30°C 100% RH	6号規格ビン 開栓状態	10	6 0 0 7	10 0 0 7	— 0 0 10	— 3 0 —
実施例(2) 比較例1-(2) 比較例2-(2) 比較例3-(2)		12号規格ビン 開栓状態	3	0 0 0 3	3 0 0 —	— 0 0 —	— 0 0 —
実施例(3) 比較例1-(3) 比較例2-(3) 比較例3-(3)		20mL ガラスビン 開栓状態	20	15 0 0 12	17 0 0 20	20 0 0 —	— 5 0 —
実施例(1) 比較例1-(1) 比較例2-(1) 比較例3-(1)	40°C 70% RH	6号規格ビン 開栓状態	10	5 0 0 4	8 0 0 10	10 2 0 —	— 2 0 —
実施例(2) 比較例1-(2) 比較例2-(2) 比較例3-(2)		12号規格ビン 開栓状態	3	0 0 0 0	1 0 0 3	3 0 0 —	— 0 0 —
実施例(3) 比較例1-(3) 比較例2-(3) 比較例3-(3)		20mL ガラスビン 開栓状態	20	8 0 0 10	16 0 0 20	20 0 0 —	— 0 0 —

【0039】表4の付着試験結果によれば、本発明の実施例(1)、(2)、(3)にあっては、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだポリグルコース(澱粉やセルロース等の上位概念)が、カプセル剤を多湿な環境下においていた場合や、可塑剤であるグリセリンを多く入れた場合等に、カ

プセル剤の表面のべとつきを防止し、カプセル剤相互の付着や容器との付着を防止することが認められる。

【0040】④変形試験

【表5】

9

10

内容物処方による変形
実施例(4)、比較例1-(4)、比較例2-(4)、比較例3-(4)のそれぞれの軟カプセルを、48時間減圧乾燥した後の外観を示す。

減圧乾燥後の外観	
実施例(4)	肉眼で見る限り、変形はない。
比較例1-(4)	肉眼で見て、凹みがあるのがわかる。
比較例2-(4)	肉眼で見て、凹みがあるのがわかる。
比較例3-(4)	肉眼で見る限り、変形はない。

40

【0041】表5の変形試験結果によれば、本発明の実施例(4)にあっては、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだポリグルコースが、カプセル剤の内容物に特にポリエチレングリコールやプロピレングリコール、他の水溶性物質を含んでいる場合等に、カプセル剤の製造工程の乾燥中もしくは保存中にカプセル剤の皮膜に凹み等の変形が生ずることを防止することが認められる。

	実施例(2)	比較例1-(2)	比較例2-(2)	比較例3-(2)
照射前後の色変化	ほとんど変化なし	皮膜変色 内容物退色	内容物退色	皮膜変色

【0044】表6の耐光試験結果によれば、本発明の実施例(2)にあっては、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだ修飾ゼラチンが皮膜の不溶化を防止するとともに皮膜の褐色への変色を防止する。同時に、軟カプセル剤の皮膜成分に含んだポリグルコースが照射光を拡散させて内容物の退色を防止することが認められる。

【0045】本発明における澱粉の配合量の適正範囲、採用できる澱粉の種類、 α 化澱粉等の適用性を調査すべく、実施例A(A1、A2)、B(B1～B4)、C(C1～C3)、D(D1～D3)により、皮膜液を調製し、この皮膜液を用いた軟カプセル剤を製造し、これらの各実施例で得た軟カプセル剤の付着防止効果を官能検査(手で触った感触)を行ない、表11の評価結果を得た。

【0046】(実施例A)、(表7、表11)
実施例A(A1、A2)は、本発明の軟カプセル剤の皮膜成分として用いられる澱粉の適正配合量について、コーンスターを澱粉の代表例として確認した。

【0047】この結果、澱粉の配合量は、コハク酸ゼラチンに対し重量比で少なくとも2～100%とするとき、本発明の作用効果を維持でき、適正となることが認められ

【0042】⑤耐光試験

室内にて蛍光灯の光を1日当たり10時間、40日間に渡つて照射した。その前後の実施例(2)及び比較例1-(2)～3-(2)の各カプセルの外観を観察結果を示す。

【0043】

【表6】

る。

【0048】

【表7】

A) 配合量について

実施例番号	A 1	A 2
コハク酸ゼラチン	100	100
グリセリン	30	60
コーンスター	2	100
精製水	適量	適量

【0049】(実施例B) (表8、表11、表12)

実施例B(B1～B4)は、本発明に適用できる澱粉の種類の拡張について確認した。

【0050】この結果、澱粉としては、コーンスターに限らず、米澱粉、馬鈴薯澱粉、タピオカ澱粉、ワキシースターを採用できる。また、小麦澱粉も採用できる。これらの各種澱粉を採用したとき、本発明の作用効果を維持できる。

【0051】

【表8】

11

B) 他の澱粉について

実施例番号	B 1	B 2	B 3	B 4
コハク酸ゼラチン	100	100	100	100
グリセリン	30	30	30	30
米澱粉	5			
馬鈴薯澱粉		5		
タピオカ澱粉			5	
ワキシースターチ				5
精製水	適量	適量	適量	適量

【0052】尚、本発明に採用できる各種澱粉の組成、粒径を示せば表12の通りである。ここで、コーンスターーチはうるち種とうもろこしを原料とし、ワキシー(コーン)スターチはもち種とうもろこしを原料とするものである。

【0053】(実施例C)(表9、表11)
実施例C(C1~C3)は、各種澱粉(実施例Cではコーンスターーチを用いた)を全部又は部分的に α 化した澱粉である、 α 化澱粉と部分 α 化澱粉の本発明への適用性を確認した。

【0054】尚、「 α 化澱粉」「部分 α 化澱粉」は、澱粉を水と共に加熱して、全部又は一部を α 化した後、これを乾燥して得られる粉末状又は粒状のものであり、当該状態で市販されている。そして、澱粉の α 化とは、澱C)「 α 化澱粉」等の使用

実施例番号	C 1	C 2	C 3
コハク酸ゼラチン	100	100	100
グリセリン	30	30	30
α 化澱粉(コーンスターーチ)	5		2
部分 α 化澱粉(コーンスターーチ)		5	
コーンスターーチ			3
精製水	適量	適量	適量

【0057】(実施例D)(表10、表11)
実施例D(D1~D3)では、各種澱粉(コーンスターーチ、ワキシースターチ、タピオカ澱粉)又はこれらの混合物を使用し、その皮膜調製段階で予め水と共に加熱することにより、 α 化した澱粉を用いることとした。この結果、本発明の澱粉として、皮膜調製時に α 化した澱粉を採用したときにも、本発明の基本的な作用効果は維持

D) 澱粉を調製時に α 化

実施例番号	D 1	D 2	D 3
コハク酸ゼラチン	100	100	100
グリセリン	30	30	30
コーンスターーチ*	5	2	
ワキシースターチ*		5	
タピオカ澱粉*			5
精製水*	適量	適量	適量

*) いずれも、澱粉を全量の水及びグリセリンと共に攪拌下五分間煮沸し、粘稠な液を得た後、これにコハク酸ゼラチンを加えて加温溶解する。

【0059】

【表11】

実施例 No.	A 1	A 2	B 1	B 2	B 3	B 4
耐付着性	△	○	○	○	○	○
実施例 No.	C 1	C 2	C 3	D 1	D 2	D 3
耐付着性	△	○	○	○	○	○

【0060】

澱粉の種類について
粒径の違い、組成の違い

	アミロース：アミロベクチン	径範囲（平均）(μm)
コーンスターク	25 : 75	6~25 (15)
ワキシースターク	0 : 100	6~25 (15)
タピオカ澱粉	20 : 80	4~35 (18)
米澱粉	21 : 79	3~9 (5)
馬鈴薯澱粉	22 : 78	2~90 (40)
小麦澱粉	23 : 77	2~40 (6, 25)

【表12】

【0061】

【発明の効果】以上のように本発明によれば、軟カプセル剤において、皮膜の溶解性と不溶化防止性を向上しな

- がら、カプセル剤相互もしくは容器との付着性を向上し、皮膜の変形を防止し、皮膜の変色と内容物の退色を防止することができる。